

382023

15



P.- 45.441

B. 14902

Case P.C. (Ph)

5205 LH/MX (SDG)

MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE	C07 A61
SUBCLASE	D K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

con domicilio en 235 East 42nd Street, Nueva York, N.Y.,

Estados Unidos de América

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE ALFA-CARBO
XIARILMETILPENICILINAS"

(Clase Internacional C07d)

382023

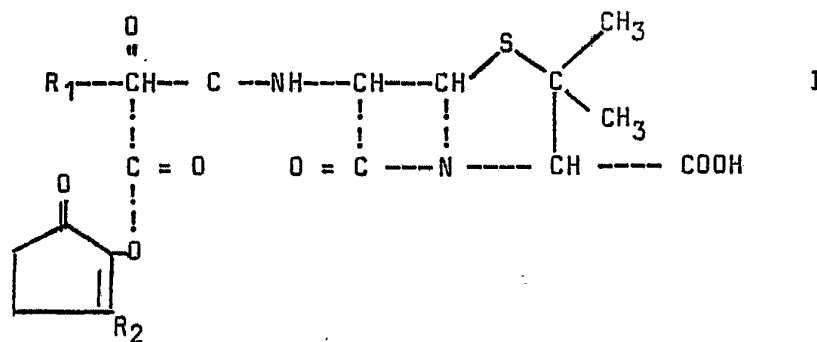
27 AGO.



Esta invención se refiere a una nueva serie -
 de agentes antibióticos y a métodos para su preparación.
 Más particularmente, se refiere a una serie de ésteres
 de ciclopentenilo sustituido de alfa-carboxiarilmetil-
 penicilinas, que son activos frente a una amplia varie-
 dad de bacterias, incluyendo los organismos gram-positi-
 vos y gram-negativos, tanto in vitro como in vivo.

La disponibilidad de formas derivadas efec-
 tivos por vía oral de los antibióticos de penicilina, -
 y especialmente de la alfa-carboxibencilpenicilina, una
 de las pocas penicilinas efectivas contra organismos -
 gram-positivos y gram-negativos, es limitada. El desa-
 rrollo de derivados o formas de alfa-carboxibencilpe-
 nicilina y de compuestos relacionados que son efectivos
 per se, o que son metabolizados al ácido original del -
 que proceden, representa un progreso sustancial en el -
 tratamiento de infecciones in vivo.

Se ha descubierto ahora una nueva serie de -
 ésteres de alfa-carboxiarilmetilpenicilinas de la fórmu-
 la



en la que R₁ es tienilo, furilo, piridilo, fenilo, o -

382023

27A



fenilo sustituido en el que el sustituyente es alcoholo inferior, cloro, bromo, alcoxi inferior, di(alcoholo - inferior)amino o trifluorometilo; y R_2 es alcoholo inferior bencilo o bencilo sustituido.

5 De los grupos de alcoholo inferior y alcoxi inferior son preferidos los que tienen de 1 a 4 átomos de carbono en los restos de alcoholo y alcoxi, ya que los reaccionantes que llevan estos grupos están más fácilmente disponibles que los requeridos para que estos grupos tengan un número mayor de átomos de carbono.

10 También están incluidas en el objeto de esta invención las sales farmacéuticamente aceptables de los nuevos compuestos de fórmula I en las que uno o ambos grupos ácidos están implicados en la formación de la sal. Para la preparación de composiciones farmacéuticamente aceptables de estos valiosos antibióticos son útiles las sales tales como las de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y sales de amonio sustituido, por ej. procaína, dibencilamina, N,N'-dibencil-etilendiamina, N,N'-bis(deshidroabietil)etilendiamina, 1-afenamina, N-etilpiperidina, N-bencil-beta-fenetilamina, trialcoholaminas, incluyendo la trietilamina, así como sales con otras aminas que han sido utilizadas para formar sales con bencilpenicilina.

25 Estos nuevos compuestos pueden existir en las formas epiméricas "D" y "L", denominadas convenientemente epímeros D y L. Por lo tanto, en el objeto de esta invención se incluyen los epímeros D y L, y mezclas de ellos, de los compuestos de la fórmula I anterior, cada uno de los cuales muestra una sustancial

382023



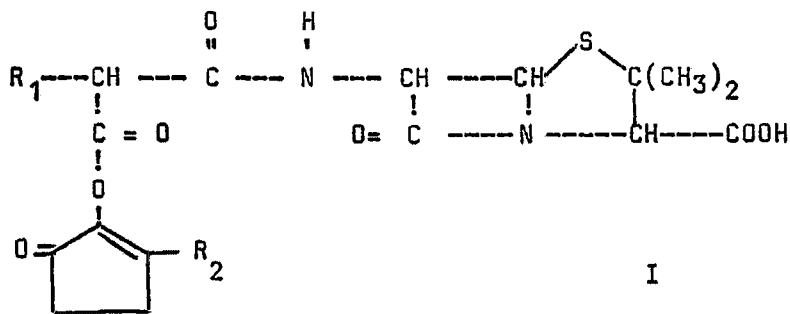
actividad terapéutica.

Un aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de la Fórmula

I

5

10

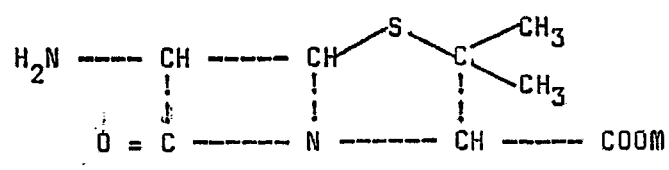


15

20

y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R₁ es tienilo, furilo, piridilo, fenilo o fenilo sustituido en el que el sustituyente es alcoholo inferior, cloro, bromo, alcoxi inferior, di(alcohol inferior) amino o trifluorometilo; y R₂ es alcoholo inferior bencilo, o bencilo sustituido, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

25



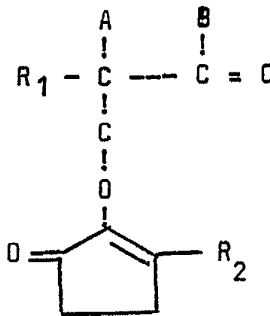
30

en la que M es hidrógeno, sodio, potasio ó tri(alcohol inferior)amina con un compuesto de la fórmula

24.8.70

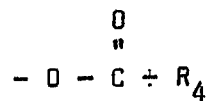
382023

27 AGO



5

10 en la que R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente y en la que A y B, tomados conjuntamente, forman un enlace simple o sencillo, ó A es hidrógeno cuando X - es cloro, bromo ó

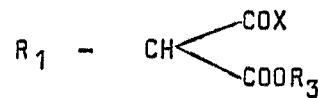


15

donde R_4 es bencilo o alcoholo inferior.

20 Los nuevos compuestos de esta invención se preparan convenientemente por acilación de ácido 6-aminopenicilánico o una sal de metal alcalino del mismo, por ej. de sodio o de potasio, o una sal de tri(alcoholo inferior)amina del mismo, tal como la sal de trietilemina, con un éster de ácido arilmalónico de la fórmula

25

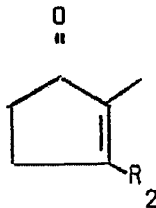


30

en la que R está seleccionado del grupo que consta de cloro, bromo y $-\text{OCOR}_4$, donde R_4 está seleccionado del grupo que consta de bencilo y alcoholo inferior; R_3 es

382023

27 AGO.



5

y R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente, en un disolvente inerte frente a la reacción, a una temperatura de desde aproximadamente 0° a 50°C y un pH de desde aproximadamente 5 a aproximadamente 8.

10

El grado de pureza del ácido 6-aminopenicilánico no es crítico para el éxito del procedimiento. El ácido 6-aminopenicilánico puede emplearse en forma pura, en forma parcialmente pura, o en forma cruda tal como la contenida en un caldo de fermentación. Naturalmente, cuando se usa agua como disolvente, se prefieren los caldos de fermentación que contienen ácido 6-aminopenicilánico desde un punto de vista económico.

15

20

Disolvente inerte frente a la reacción quiere decir un disolvente que, bajo las condiciones del procedimiento, no entra en reacción apreciable con ninguno de los reaccionantes ni de los productos. Pueden utilizarse disolventes acuosos y no acuosos. El empleo de agua como disolvente determina, desde luego, algo de hidrólisis del reaccionante del cloruro de ácido. No obstante, bajo las condiciones apropiadas de temperatura, pH y tiempo, la hidrólisis tiene lugar a una velocidad relativamente baja comparada con la de la reacción de N-acilación deseada. Los disolventes adecuados para el procedimiento de esta invención in--

25

30

24.8.70

382023

27 AGO



cluyen el cloruro de metileno, benceno, cloroformo, --
dioxano, agua, acetona, tetrahidrofurano, éter dietí-
lico y éter dimetílico. Pueden utilizarse también sis-
temas de disolventes acuosos, incluyendo aquellos en -
5 los que se forma una emulsión, por eje. agua-disolvente
inmiscible con el agua. Los disolventes que forman fá-
cilmente emulsiones con el agua incluyen los disolven-
tes no miscibles con el agua tales como el benceno, n-
butanol, cloruro de metileno, cloroformo, metil-isobutil-
10 cetona, y acetados de alcohol inferior (por ej. aceta-
to de etilo). Los disolventes inmiscibles con el agua
preferidos son la metil isobutil cetona y el acetato de
etilo.

La reacción es efectuada en un intervalo de -
15 pH de desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8;
y, preferiblemente, en el intervalo de pH de 6 a 7. El
pH es mantenido en el punto aproximadamente neutro por
adición de un aceptor de ácido adecuado, tal como un -
hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo.
20 Alternativamente, y preferiblemente, el pH es mantenido
por el sistema de emplear una sal de ácido 6-aminopeni-
cilánico con una base orgánica. Puede emplearse cual-
quier base orgánica que forme una sal con ácido 6-ami-
nopenicilánico. Son bases orgánicas adecuadas las tri-
25 (alcohol inferior)aminas, dibencilamina, N,N'-dibencile-
tilendiamina, N-(alcohol inferior)-piperidinas, N-(al-
cohol inferior)-morfolinas, N-bencil-beta-fenetilamina,
N,N'-bis-deshidroabietilamina, deshidroabietilamina y -
l-efenamina. Sin embargo, es ventajoso utilizar una tri-
30 (alcohol inferior)amina, preferiblemente trietilamina,

382023

27 AGO 1977

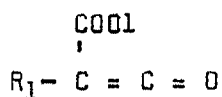


5 como base orgánica. Estas bases tienen la ventaja de -
formar con el ácido 6-aminopenicilánico una sal que -
es soluble en muchos de los disolventes antes indica-
dos. Son particularmente útiles cuando se emplea un
sistema disolvente no acuoso, tal como el cloruro de
metileno.

10 La reacción puede efectuarse en un amplio
intervalo de temperaturas. Puede trabajarse con tempep
raturas de desde aproximadamente 0° hasta aproxima-
damente 50°C. Se prefiere, no obstante, emplear tempera-
turas comprendidas entre aproximadamente 0°C y aproxi-
madamente 30°C, con el fin de evitar la degradación -
de los productos.

15 La forma preferida de los ésteres de ácido -
arilmalónico como agentes de acilación es el monocloruro
de ácido, por su relativa facilidad de preparación en
comparación con la preparación de los anhídridos.

20 Los reaccionantes de monoéster de ácido aril-
malónico son preparados convenientemente por reacción
de la aril-cloro-carbonil-cetena apropiada



25 con el alcohol apropiado R₂OH, donde R₁ y R₂ son como
se han definido anteriormente, para producir una aril-
carboxi-carbonil-cetena. La reacción es efectuada con
una proporción molar de 1:1, a una temperatura de des-
de aproximadamente -70°C a aproximadamente 30°C, y, -
30 deseablemente, en un disolvente inerte para la reacción,

24.8.70

382023

27 AG



para permitir una mejora mezcla y control de la reacción. Son disolventes adecuados el éter dietílico, éter dimetílico, dioxano, cloruro de metileno, y cloroformo.

5 La mezcla de reacción es tratada después con agua y se añade una base, por ej. bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción, si se encuentra por debajo del punto de solidificación del agua, es calentada al menos hasta 0°C, bien antes o después de la adición del
10 agua y la base. Se añade base suficiente, generalmente de dos a tres equivalentes, para neutralizar el subproducto de cloruro de hidrógeno, y para formar la sal del monoéster de ácido arilmalónico. La mezcla es agitada durante aproximadamente media hora, y después el disolvente orgánico es extraído a presión reducida a menos
15 de 35°C. La disolución que queda es sometida a extracción con éter, enfriada a 10°C-15°C, y el pH ajustado a aproximadamente 2. La disolución ácida es sometida a extracción con un disolvente adecuado, por ej. cloruro de metileno, el extracto es secado y el disolvente
20 es extraído después bajo presión reducida.

 Alternativamente, los monoésteres de ácido arilmalónico se preparan por monoesterificación del ácido arilmalónico elegido según procedimientos conocidos, por ejemplo haciendo reaccionar el ácido arilmalónico con el reaccionante de alcohol en presencia de
25 cloruro de tionilo y N,N-dimetilformamida.

 Los monoésteres de ácido arilmalónico así producidos son convertidos en sus derivados de monocloruro de ácido por tratamiento con un exceso de cloruro
30



5 de tionilo, usualmente en presencia de un disolvente -
inerte frente a la reacción, tal como el benceno, éter
dietílico o cloruro de metileno, a una temperatura de
desde aproximadamente 0° a aproximadamente 80°C, según
procedimientos muy conocidos por los expertos en la -
técnica.

10 Las arilclorocarbonil-cetenas requeridas son
preparadas por reacción de un ácido arilmalónico con -
un agente halogenante seleccionado del grupo que consta
de Cl_5P , Cl_3P , Cl_3PO y Cl_2SO , a temperaturas compren-
didas entre aproximadamente 0° y aproximadamente 50°C,
y durante períodos comprendidos entre aproximadamente -
una hora y aproximadamente diez horas. La reacción es
efectuada en presencia de un sistema disolvente, prefe-
15 riblemente un sistema disolvente inerte para la reac-
ción. Son disolventes adecuados los éteres de dialcohi-
lo, por ej. del éter dietílico, éter dipropílico, éte-
res mono- y dimetílicos de etilenglicol y propilengli-
col, cloruro de metileno y cloroformo.

20 El período de reacción depende, naturalmente,
de la temperatura de reacción y de la naturaleza de -
los reaccionantes. No obstante, para una combinación -
dada de reaccionantes, las temperaturas más bajas re-
quieran períodos más largos de reacción que las tempera-
25 turas más altas.

Las proporciones molares de reaccionantes, es
decir ácido arilmalónico y agente halogenante, pueden
variar ampliamente; por ej. hasta 1:10 ó mayor, pero, -
para conseguir rendimientos satisfactorios, ha de ser -
30 al menos estequiométrica. En la práctica real se prefie-
re la relación estequiométrica de reaccionantes.

24.8.70

382023

27 AGO 1970



Los reaccionantes pueden añadirse todos a la vez o por separado. Si se añaden por separado, el orden de adición no es crítico. No obstante, parece que la reacción es más uniforme y suave y está expuesta a menos reacciones secundarias, como demuestra el color de la mezcla de reacción, particularmente por destilación, cuando el ácido arilmalónico es añadido al agente de halogenación. La mezcla de reacción, bajo estas condiciones, pasa gradualmente en general de un color amarillo a rojo. Por adición al revés, es decir, adición del agente halogenante al ácido arilmalónico, la mezcla de reacción pasa de amarilla a negra.

Los productos de arilhalocarbonil-cetenas - se aislan de la reacción por destilación en vacío. Por su gran reactividad, generalmente se almacenan bajo una atmósfera de nitrógeno, a baja temperatura y en ausencia de luz.

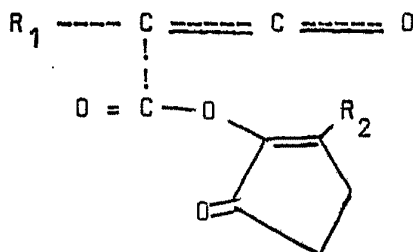
Los derivados de anhídrido de ácido de los hemiésteres de ácido arilmalónico se preparan por reacción de los hemiésteres con un cloro(alcohol inferior)carbonato en presencia de un aceptor de ácido, tal como la piridina o una tri(alcohol inferior)amina. Estas reacciones se describen en el J. Am. Chem. Soc. 75, 637-9, (1953) y J. Org. Chem. 22, 248 (1957). Como es evidente para los expertos en la técnica, en lugar de los cloro(alcohol inferior)carbonatos pueden usarse otros clorocarbonatos, tales como el clorobencilcarbonato y clorofenilcarbonato.

Alternativamente, los nuevos compuestos descritos en la presente Memoria se preparan por acilación



de ácido 6-aminopenicilánico con una arilcarboxi-cetena de la fórmula

5



.10

en la que R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente.

15

20

25

30

La acilación de ácido 6-aminopenicilánico con estos agentes se lleva a cabo a una temperatura de desde aproximadamente -70° a aproximadamente 50°C , y preferiblemente a una temperatura de desde aproximadamente -10°C a aproximadamente 30°C . El período de reacción es generalmente desde pocos minutos hasta aproximadamente 5 horas. Generalmente se utiliza un disolvente inerte frente a la reacción, tal como el acetato de etilo, dioxano, tetrahidrofurano, metil-isobutil-cetona, clorofor-
mo o cloruro de metileno, para facilitar la agitación y el control de la temperatura. Se ha encontrado que es especialmente conveniente formar primero el éster de arilcarboxi ceteno como se ha descrito anteriormente, y utilizar la mezcla de reacción, sin aislamiento del éster de arilcarboxi ceteno, directamente en la reacción de acilación de la amina. En estos casos se utiliza una base orgánica, es decir una amina terciaria tal como la

382023

27A



5 trietilamina u otra trialcoholamina, preferiblemente -
una tri(alcohol inferior)amina, para eliminar el halo-
genuro de hidrógeno producido en la formación de éster
de arilcarboxi-cetena. Desde un punto de vista prácti-
co, el ácido 6-aminopenicilánico se utiliza en forma
de su sal de trietilamina. Por esta razón, el cloruro -
de metileno es un disolvente preferido, ya que la sal
de trietilamina es fácilmente soluble en él. También -
10 pueden emplearse las sales de sodio o de potasio del -
ácido 6-aminopenicilánico, pero la sal preferida es la
sal de trietilamina, por su mayor solubilidad en los -
sistemas disolventes empleados. Naturalmente, como --
acceptor de ácido puede utilizarse un exceso de la amina
que ha de ser acilada, pero ésto se evita en general,
15 no sólo por razones económicas, sino también para evi-
tar la posible amonolisis del grupo éster. La reacción
es efectuada deseablemente bajo una atmósfera de nitró-
geno.

20 Los reaccionantes de 2-hidroxi-3-alcohol in-
ferior-ciclopent-2-en-1-onas y de 2-hidroxi-3-bencilci-
clopent-2-en-1-ona se preparan añadiendo un adipato de
de dialcoholo, por ej. adipato de dimetilo o dietilo,
a un ligero exceso de una base, tal como el metóxido -
de sodio, puesta en suspensión en un disolvente inerte
25 frente a la reacción, por ej. benceno, tolueno, etc. y
preferiblemente N,N-dimetilformamida, para producir una
sodio-2-carbalcoxíciclopentan-1-ona. En esta operación
de ciclación, la mezcla de reacción es calentada bajo
presión reducida a desde aproximadamente 80° a 140°C, -
30 dependiendo la temperatura exacta del disolvente utili-

382023

27 AGO. 1970



5 zado. El alcohol formado en la ciclación del éster de adipato, por ej. metanol, y algo del disolvente de reacción, son destilados de la mezcla de reacción, aumentando así el rendimiento de la metal alcalino-2-carbalcoxíciclopentan-1-ona. La disolución parda y transparente resultante es enfriada, con lo que precipita la sal de metal alcalino, y puede aislarse si se desea. Usualmente, sin embargo, es conveniente utilizar directamente la suspensión de la sal en la siguiente
10 operación del procedimiento.

La metal alcalino-2-carbalcoxíciclopentan-1-ona es alcoholada después con halogenuro de alcoholo inferior en exceso para dar 2-alcohol inferior-2-carbalcoxíciclopentan-1-ona. Las condiciones preferidas comprenden el uso de al menos 1'1 moles de halogenuro de alcoholo inferior por mol de la sal de metal alcalino de 2-carbometoxíciclopentan-1-ona a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 100°C, según el reaccionante de halogenuro de alcoholo inferior. La reacción de alcoholación se lleva a cabo generalmente en un disolvente aprótico dipolar, tal como la dimetilformamida. Los agentes de alcoholación preferidos son los halogenuros de alcoholo y de bencilo, aunque también pueden usarse los correspondientes tosilatos y sulfatos. De los halogenuros de alcoholo y de bencilo se prefieren generalmente los yoduros y bromuros, ya que como clase los cloruros no dan los mejores rendimientos. Después de la alcoholación, el disolvente residual puede extraerse por destilación bajo presión reducida, y el producto puede
20
25
30

382023

27 AGO



purificarse además como se describe en los ejemplos -
que se dan más adelante.

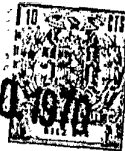
Después se introduce cloro o cloruro de sul-
furilo en una disolución, en un disolvente orgánico -
5 inerte frente a la reacción, del compuesto antedicho -
sustituído por alcoholo inferior (o por bencilo) en la
posición 2, a una temperatura de desde aproximadamente
45°C a aproximadamente 60°C, para obtener la correspon-
diente 2-carbometoxi-5,5-diclorociclopentan-1-ona sus-
10 tituída en posición 2-. La reacción es exotérmica en -
general y requiere un enfriamiento exterior. Los di--
solventes adecuados incluyen el ácido acético glacial,
cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetileno, -
prefiriéndose el ácido acético glacial. El compuesto -
15 resultante disustituído por cloro en posición 5,5-pue-
de recuperarse por destilación del disolvente orgánico
inerte, seguida de destilación fraccionada del residuo.

Los productos diclorados son después hidrolí-
zados a los correspondientes compuestos hidroxilados.
20 Los procedimientos típicos de hidrólisis comprenden -
cualquier combinación de agua, ácido mineral y disol--
vente, que, cuando se añade a la mezcla de hidrólisis -
hace que el compuesto de 5,5-dicloro entre en disolu-
ción, por ej. ácido acético, ácido fórmico y alcoholes
25 inferiores.

Los ésteres de alfa-carboxiarilmetilpenicili-
na son aislados por métodos convencionales conocidos -
por los expertos en la técnica. Un método típico, por -
ejemplo, cuando se utiliza agua como disolvente, com--
30 prende ajustar el pH de la mezcla de reacción a aproxi-

382023

27 AGO 1974



5 madamente 2-3, y extraer el producto con acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo es lavado con agua, el producto se extrae de la misma con bicarbonato de potasio acuoso al 10 por ciento, y después extraído de nuevo en acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo se extraen de nuevo con agua, el extracto acuoso se lleva a pH 2-3, y después se vuelve a extraer con acetato de etilo. El producto es recuperado por eliminación de las materias volátiles. Alternativamente, el producto es aislado en forma de una sal de metal alcalino o de amina por adición de la base apropiada, inorgánica u orgánica, al extracto seco en acetato de etilo.

10
15
20 Cuando se utiliza una emulsión acuosa como disolvente, es conveniente aislar el producto sometiendo a extracción la reacción, después de ajustar el pH a 2, con un disolvente adecuado inmisible con el agua. El acetato de etilo es especialmente útil. El extracto es después secado y evaporado hasta sequedad. El producto es convertido en una sal de amina o de metal alcalino añadiendo la base apropiada, por ej. N-etil piperidina o etil hexanoato de potasio, a una disolución del producto de éster en un disolvente adecuado, tal como el acetato de etilo.

25
30 Un método más que es valioso cuando la reacción de acilación se efectúa en un medio disolvente no acuoso, por ej. en cloruro de metileno, comprende añadir agua a la mezcla de reacción, y después ajustar el pH de la fase acuosa a aproximadamente 2-3. La fase acuosa es separada, sometida a extracción con el disol-

382023

27 AGO. 19



5 vente no acuoso, y las capas de disolvente no acuoso
combinadas son secadas. Los productos se hacen precipitar a partir del disolvente no acuoso por adición de una base orgánica adecuada, tal como laN-etilpiperidina, o por adición de 2-etil hexanoato de sodio o de potasio, en forma de sus sales correspondientes. Alternativamente, el disolvente no acuoso, después de secar, es extraído por destilación a baja temperatura, el residuo es tomado en un disolvente adecuado, y el
10 producto precipitado a partir del mismo por adición de una base apropiada. Este procedimiento alternativo permite una mayor libertad en cuanto a la elección de la base. El disolvente apropiado se determina por la solubilidad de la sal deseada.

15 Otro método más comprende evaporar la mezcla de reacción hasta sequedad bajo presión reducida, disolver el residuo en un tampón de citrato (pH 5'5), y extraer el producto a partir del mismo con cloroformo. Los extractos en cloroformo son lavados con tampón de citrato (pH 5'5), secados con sulfato de sodio anhidro, y evaporados hasta sequedad. En otro método, que es valioso para el aislamiento de productos de acilación poco solubles en cloruro de metileno o cloroformo, se sigue el método anterior, pero empleando n-butanol como agente de extracción, en lugar de cloroformo. El producto que queda después de la extracción del disolvente de n-butanol por evaporación es triturado con éter, para producir un sólido amorfo.

25 Los ésteres se convierten en los ácidos correspondientes por métodos conocidos, como por ejemplo
30

382023

27 AGO. 1970



por hidrólisis ácida o alcalina suave, o enzimáticamente con una esterasa tal como el homogeneizado de hígado.

5 Los valiosos productos de esta invención -
son notablemente efectivos para tratar varias infecciones susceptibles gram-positivas y gram-negativas en animales, incluyendo el hombre. Para estos fines pueden emplearse los materiales puros, o mezclas de los mismos con otros antibióticos. Pueden administrarse -
10 sólo o en combinación con un vehículo farmacéutico -
seleccionado según el criterio de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica convencional. Por ejemplo, pueden administrarse por vía oral -
15 en forma de comprimidos que contienen excipientes tales como almidón, azúcar de leche (lactosa), ciertos tipos de arcilla, etc., o en cápsulas sólo o en mezclas con los mismos excipientes u otros equivalentes. También pueden administrarse por vía oral en forma de elixires o suspensiones orales que pueden contener -
20 agentes saporíferos o colorantes, o ser inyectados -
por vía parenteral, es decir, por ejemplo intramuscular o subcutáneamente. Para administración parenteral, se emplean del mejor modo en forma de disolución acuosa estéril, que puede ser, o bien acuosa, como en agua,
25 en disolución salina isotónica, de dextrosa isotónica, disolución de Ringer, o no acuosa, como aceites -
grasos de origen vegetal (semilla de algodón, aceite de cacahuete, maíz, sésamo) y otros vehículos no acuosos que no interfirieran con la eficiencia terapéutica
30 de la preparación, y no tóxicos en el volumen o la --

24.8.70

- 18 -

382023 27 AGO.



proporción empleados (glicerina, propilenglicol, sorbita): Además, pueden hacerse ventajosamente composiciones adecuadas para la preparación improvisada de disoluciones antes de su administración.

5 Estas composiciones pueden incluir diluyentes líquidos, por ejemplo propilenglicol, carbonato de dietilo, glicerina, sorbita, etc., agentes tamponadores, así como anestésicos locales y sales inorgánicas, para suministrar las propiedades farmacológicas -
10 deseadas.

Los niveles de dosificación por vía oral y parenteral de los compuestos descritos en la presente memoria son, en general, del orden de hasta 200 mg./kg. y 100 mg/kg. de peso corporal por día, respectivamente.
15 te.

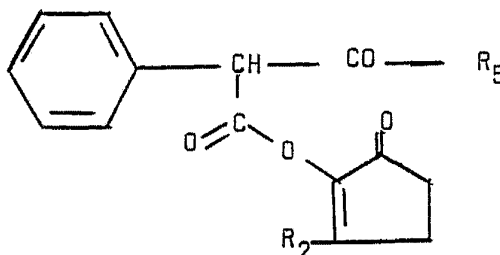
Muchos de los compuestos de éster de penicilina de esta invención muestran mejor absorción, por administración oral, que los producidos por medio de las correspondientes formas de ácido libre o de sal de metal alcalino. Por tanto, representan formas convenientes y efectivas de dosificación de las alfa-carboxiarilpenicilinas.
20

Más adelante (Tabla I) se presentan los espectros antimicrobianos de varios ésteres de alfa-carboxibencilpenicilina de esta invención. Los ensayos se efectuaron bajo condiciones normalizadas, en los que el organismo particular que se especifica se inoculó en caldos nutrientes que contenían varias concentraciones del material de ensayo, y se observó y registró la concentración inhibitoria mínima (MIC) a la que de-
25
30



haba de ocurrir el desarrollo de cada organismo. Los materiales de ensayo tenían la siguiente fórmula, y fueron sometidos a ensayo en forma de sus sales de N-etil piperidinio:

5



10

15 en la que R_5 representa el resto de ácido 6-aminopenicilánico.

TABLA I

20

Espectro antimicrobiano (Valores de MIC)

Microorganismo	R_2					
	Metilo	Etilo	n-propilo	n-butilo	Sec-butilo	Bencilo
Proteus mirabilis A-1	6,25	0,391	0,781	0,391	3,12	0,781
Escherichia coli 266	6,25	1,56	1,56	1,56	3,12	3,12
Pasteurella multocida	0,098	0,012	0,012	0,024	0,391	0,024
Pseudomonas 10490	1,56	0,391	0,391	0,391	1,56	0,195
Streptococcus pyogenes C 203	0,098	0,195	0,195	0,195	0,012	0,024

30

24.8.70

382023

27 AGO



(continuación)

Staphylococcus aureus 5	0,024	0,391	0,391	0,391	1,56	0,391
Staphylococcus aureus 400	200	50	50	50	100	12,5

5

En la tabla II se presentan datos in vivo de varios compuestos de esta invención en ratones (PO = administración por vía oral, y SQ = id. por vía subcutánea). Los valores están obtenidos bajo condiciones normalizadas. El procedimiento comprende la producción en los ratones de una infección aguda experimental de E. coli 266, por inoculación de los ratones con un cultivo normalizado (10^{-6}) de E. Coli 266 en suspensión en mucina gástrica de cerdo al 5 por ciento. Los compuestos de ensayo, en forma de sus sales de N-etipiperidinio, son administrados a los ratones infectados por medio de un régimen de dosificación múltiple en el que la primera dosis se da 0'5 horas después de la inoculación, y se repite 4, 24 y 48 horas más tarde. Se determina después el tanto por ciento de ratones que sobreviven.

10

15

20

La LD₁₀₀ del E. Coli 266 (la concentración más baja requerida para producir una mortalidad del 100 por cien en ratones) es 10^{-7} . Los animales de control reciben inoculaciones de 10^{-5} , 10^{-6} y 10^{-7} , como comprobación de la posible variación que puede tener lugar en la virulencia.

25

30

382023

27 AGO



TABLA II.

Datos in vivo contra E. coli 266 en ratones

5

% de supervivientes.

10

<u>R₂</u>	<u>PO (mg./kg)</u>		<u>SQ (mg./kg)</u>	
	<u>200</u>	<u>50</u>	<u>200</u>	<u>50</u>
Metilo	80	10*	90	60
Etilo	90	10	100	80
n-propilo	90	0	100	100
n-butilo	100	20	100	100
sec-butilo	100	10	80	70
bencilo	90	10	100	80

(*) 100 mg/kg.

15

Los ejemplos siguientes se dan para ilustrar con mayor detalle la manera de poner en práctica la presente invención.

EJEMPLO I

20

Sal de N-etilpiperidina de alfa-(carbo- \bar{I} -(2-metil-5-oxo-ciclopent-1-eniloxi)/bencil-penicilina.

A. Malonato de (2-metil-5-oxo-ciclopent-1-etil)fenilo.

25

Una mezcla de ácido fenilmalónico (18 g.), 3-metil-1,2-ciclopentanodiol (11'2 g.), éter isopropílico (200 ml.), cloruro de tionilo (11'9 g.), y N,N-dimetilformamida (1 ml.), es sometida a reflujo durante 1'5 horas. De la disolución se separa un aceite de color ámbar, Después se añade acetato de etilo suficiente para restablecer un sistema de una fase. La disolución es lavada con agua (2 x 50 ml.), y después sometida a

30

382023

27 AGO



extracción con bicarbonato de sodio acuoso saturado -
(3 x 50 ml.). El extracto acuoso básico es acidulado -
hasta pH 3 con ácido clorhídrico 6N, y el precipitado
que se forma es extraído en acetato de etilo. El ex--
5 extracto es secado sobre sulfato de sodio anhidro, deco-
lorado con carbón vegetal y evaporado hasta sequedad. -
El monoéster de 2-metil-5-oxo-ciclopent-1-enilo es uti-
lizado directamente en la operación B.

10 B. Cloruro de ácido de malonato de (2-metil-5-oxo-ci-
clopent-1-enil)-fenilo.

Una mezcla del monoéster (19'0 g.), cloruro
de tionilo (8'2 g.) y cloruro de metileno (200 ml.) es
sometida a reflujo durante 2'5 horas sobre un baño de
vapor de agua, y después evaporada hasta sequedad. El
15 residuo es disuelto de nuevo en cloruro de metileno -
(200 ml.) y la evaporación es repetida para separar el
cloruro de tionilo sin reaccionar.

C. Acilación de ácido 6-aminopenicilánico.

Una mezcla de ácido 6-aminopenicilánico (14'9
20 g.), trietilamina (13'94 g.) y cloruro de metileno (250
ml.) es agitada a temperatura ambiente durante dos ho-
ras, y después filtrada. La disolución es enfriada has-
ta 10°C en un baño de hielo, y se añade una disolución
del monocloruro de ácido de la operación B en cloruro -
25 de metileno (200 ml.). La mezcla es agitada durante --
media hora, después de lo cual se retira el baño de hie-
lo y la agitación se continúa durante una hora a tempe-
ratura ambiente. Se añade un volumen igual de agua. El
pH se ajusta a 3'0, se separa la fase de cloruro de me-
30 tileno, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se -

382023

27 AGO



5 evapora hasta sequedad. El residuo se toma en acetato de etilo, y la disolución es sometida a extracción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 x 100 ml.). Al extracto alcalino acuoso se añade un volumen igual de acetato de etilo, el pH se ajusta a 3'0, y se separa - la capa de acetato de etilo. La capa acuosa se somete a extracción de nuevo con acetato de etilo (2 x 50 ml.), y los extractos combinados se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporan hasta sequedad.

10 El residuo, una espuma de color ámbar, se - disuelve en acetona (180 ml.) y se añade N-etilpiperidina (4'3 g.). La sal cristalina precipita rascando el recipiente de vidrio con una varilla de vidrio. El - producto es separado por filtración, lavado con acetona y secado con aire (4'42 g.). De las aguas madres -
15 puede recuperarse material adicional. P. de f. 148-151°C (con descomp.).

20 EJEMPLO II

Sal de N-etilpiperidina de alfa-(carbo-1-(2-etil-5-oxo-ciclopent-1-eniloxi)7bencilpenicilina.

25 A una disolución agitada de fenil-clorocarbonil-cetena (3'6 g.) bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriada a -70°C, se añade una disolución de 3-etil-1,2-ciclopentanodiol (2'52 g.) en cloruro de metileno - (50 ml.). La mezcla es agitada durante diez minutos a -70°C, y después se añade trietilamina (2'02 g.) en --
30 cloruro de metileno (10 ml.). Pasados diez minutos, se añade una disolución, previamente preparada, de sal de

382023

27 AGO.



5 trietilamina de ácido 6-aminopenicilánico [véase Ejem-
plo I-C, preparada a partir de ácido 6-aminopeniciláni-
co (4'32 g.), trietilamina (4'04 g.) y cloruro de meti-
leno (100 ml.)], y la mezcla es agitada durante diez -
minutos más. Se retira el baño de enfriamiento y la mez-
cla se agita durante media hora.

10 Se evapora hasta sequedad, el residuo se di-
suelve en acetato de etilo-agua (100 ml. de 1:1) y el
pH se ajusta a 2'5. La capa de acetato de etilo se se-
para y se combina con un volumen igual de agua nueva.
El pH de esta mezcla se lleva a 7'0 con bicarbonato de
sodio acuoso saturado, la mezcla se agita en toda su -
masa y se recoge la capa acuosa.

15 A la capa acuosa se añade un volumen igual de
acetato de etilo, el pH se ajusta a 3'0 con ácido clor-
hídrico 6N, y la fase de acetato de etilo se separa. -
Se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora -
hasta sequedad. El residuo, 4'2 g. de una espuma amari-
lla, se toma en acetona (40 ml.) y se trata con N-etil-
20 piperidina (0'975 g.). Se separa un sólido cristalino,
y después de 1'5 horas a temperatura ambiente se recu-
pera por filtración, se lava con acetona, con éter, y
se seca por aire; p. de f. 136-139°C (con descomp.).

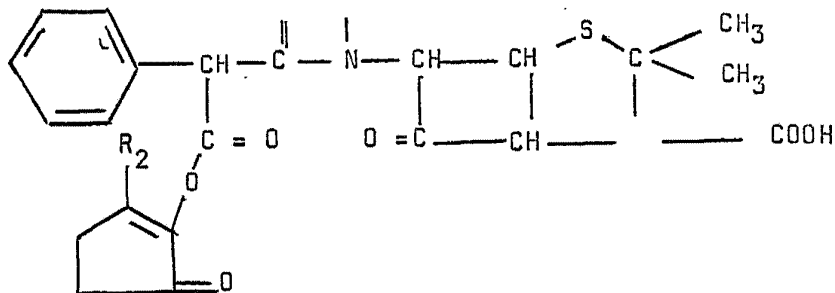
25 EJEMPLO III

30 La repetición del procedimiento del Ejemplo
II, pero utilizando el 1,2-ciclopentanodiol apropiado -
sustituído en posición 3-, en lugar del 3-etil-1,2-ci-
clopentanodio, produce los siguientes ésteres de penici-



lina en forma de sus sales de N-etilpiperidina.

5



10

15

R_2	P. de f. (°C).
n-propilo	134-137 (con descomp.)
n-butilo	124-127 (con descomp.)
sec-butilo	131-134 (con descomp.)
bencilo	118-121 (con descomp.)

20

EJEMPLO IV

25

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, se preparan los siguientes ésteres de penicilina, en forma de sus sales de N-etilpiperidina, a partir del éster de ácido arilmalónico apropiado.

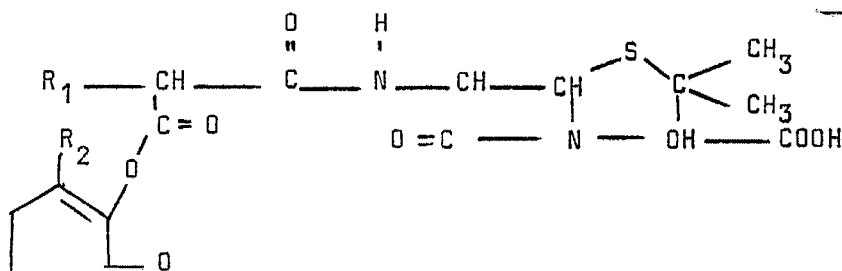
30

24.8.70

382023 27 AGO.



5



10

15

20

25

30

	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂
	2-tienilo	metilo	4-metilfenilo	metilo
	2-tienilo	etilo	4-metilfenilo	etilo
	2-tienilo	n-butilo	4-metilfenilo	bencilo
	2-tienilo	bencilo	2-clorofenilo	metilo
	3-tienilo	metilo	3-clorofenilo	metilo
	3-tienilo	n-butilo	3-clorofenilo	bencilo
	3-tienilo	bencilo	4-clorofenilo	etilo
	2-furilo	metilo	4-clorofenilo	bencilo
	2-furilo	n-butilo	2-bromofenilo	n-propilo
	2-furilo	bencilo	3-bromofenilo	metilo
	3-furilo	metilo	4-bromofenilo	metilo
	3-furilo	n-propilo	4-bromofenilo	bencilo
	3-furilo	bencilo	2-etilfenilo	metilo
	2-piridilo	etilo	3-n-propilfenilo	bencilo
	2-piridilo	sec-butilo	4-n-butilfenilo	metilo
	2-piridilo	bencilo	4-n-butilfenilo	bencilo
	3-piridilo	metilo	4-t-butilfenilo	metilo
	3-piridilo	bencilo	3-dimetilaminofeni lo	etilo
	4-piridilo	etilo	3-diisopropilamino fenilo	metilo

382023

27 AGO



(continuación)

	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂
5	4-piridilo	n-butilo	4-dimetilamino fenilo	metilo
	4-piridilo	bencilo	4-dimetilamino fenilo	bencilo
	2-metilfenilo	metilo	4-metiletilami nofenilo	etilo
10	2-metilfenilo	n-butilo	4-metiletilami nofenilo	bencilo
	3-metilfenilo	isopropilo	2-trifluarome- tilo	metilo
	4-t-butilfenilo	bencilo	2-trifluarome- tilo	n-butilo
15	2-metoxifenilo	metilo	3-trifluarome- tilo	n-propilo
	3-metoxifenilo	etilo	3-trifluarome- tilo	bencilo
	4-metoxifenilo	n-butilo	4-trifluarome- tilo	etilo
	4-metoxifenilo	bencilo		
20	2-isopropoxife nilo	metilo	2-isopropoxife nilo	bencilo
	2-n-butoxifen ilo	etilo	2-n-butoxifen ilo	bencilo
	3-n-propoxife- nilo	metilo	4-etoxifenilo	metilo
25	4-n-butoxifen ilo	metilo	4-n-butoxifenilo	bencilo
	2-dimetilamino fenilo	metilo	2-dimetilamino- fenilo	bencilo
			2-di-n-butilami nofenilo	metilo
30			2-di-n-butilami nofenilo	bencilo

24.8.70

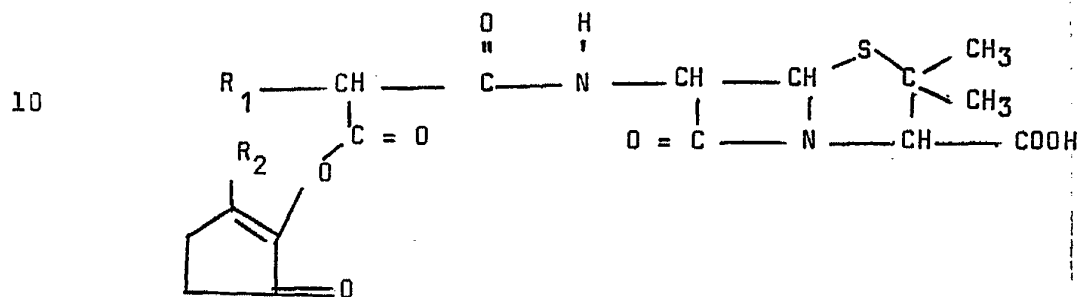
- 28 -

382023

27 AGO 1977

EJEMPLO V

Se preparan los siguientes ésteres de penicilina por el procedimiento del Ejemplo II, a partir de -
 los ésteres de arilcarboxi-cetena apropiados, en forma
 5 de sus sales de N-etilpiperidina.



15

	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂
20	fenilo	metilo	2-clorofenilo	bencilo
	2-metilfenilo	metilo	4-clorofenilo	metilo
	2-metilfenilo	bencilo	2-bromofenilo	bencilo
	4-metilfenilo	n-butilo	4-bromofenilo	etilo
	2-etilfenilo	bencilo	2-tienilo	metilo
25	3-etilfenilo	metilo	2-tienilo	bencilo
	3-etilfenilo	bencilo	3-tienilo	bencilo
	4-etilfenilo	bencilo	2-furilo	etilo
	2-n-propilfenilo	metilo	3-furilo	etilo
30	2-n-butilfenilo	bencilo	2-piridilo	metilo



(continuación)

	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂
5	4-terc-butilo	n-propilo	3-piridilo	etilo
	2-metoxifenilo	etilo	4-piridilo	metilo
	2-metoxifenilo	bencilo	2-trifluorome- tilo	bencilo
	3-metoxifenilo	bencilo	3-trifluorome- tilo	n-butilo
10	4-metoxifenilo	etilo	4-trifluorome- tilo	bencilo
	2-butoxifenilo	n-butilo		
	2-dietilamino- fenilo	metilo		
	2-dietilamino- fenilo	bencilo		
15	2-clorofenilo	etilo		

EJEMPLO VI

20 Método del anhídrido de alfa-(carbo-1-(2-metil-5-oxo-
ciclopent-1-eniloxi)7)-bencilpenicilina.

Una disolución agitada de monomalonato de -
(2-metil-5-oxo-ciclopent-1-enil)fenilo (2'5 g.) en -
acetona seca (10 ml.) es enfriada a 0°C en un baño de
25 hielo. Se añade gota a gota trietilamina anhidra (1'27
g.) durante un período de 15 minutos, seguida de cloro-
etilcarbonato seco (900 mg.). Inmediatamente se forma
un precipitado de clorhidrato de trietilamina. Al anhí-
drido mixto se añade, todo de una vez, una disolución
de ácido 6-aminopenicilánico (1'8 g.) en disolución de

30

24.8.70

382023

27 AGO

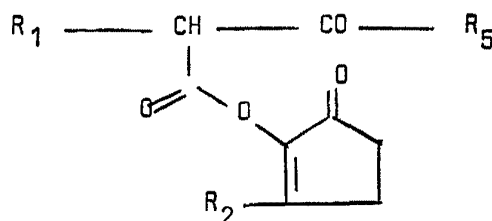


bicarbonato de sodio (20 ml. de disolución al 5 por -
ciento) y acetona (5 ml.). La mezcla es agitada a 0°C
durante media hora, después sometida a extracción con
éter (3 x 50 ml.), y acidulada hasta pH 1'0 con ácido -
5 clorhídrico concentrado. La disolución ácida es sometida
a extracción con acetato de etilo (3 x 50 ml.), los
extractos son combinados, lavados de nuevo con agua, -
con disolución saturada de sal, y secados sobre sulfato
de sodio anhidro. La extracción del disolvente bajo -
10 presión reducida da el producto en forma de un aceite -
amarillo.

Se convierte en la sal cristalina de N-etil-
piperidina disolviéndolo en acetona (1 ml.) y añadiendo
un ligero exceso de N-etilpiperidina. La sal se re-
15 coge, se lava con acetona, y se seca.

De manera similar se preparan las siguientes
penicilinas a partir de los reaccionantes apropiados:

20



25

donde R₅ representa el resto de ácido 6-aminopenicilá-
nico.

30

382023 27 AGO.



	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂
	fenilo	n-butilo	2-clorofenilo	metilo
	fenilo	bencilo	2-clorofenilo	bencilo
5	3-tienilo	metilo	4-metilfenilo	etilo
	3-tienilo	bencilo	4-dimetilaminofenilo.	etilo
			2-piridilo	bencilo
			2-furilo	metilo

10

EJEMPLO VII

15

Las sales de N-etilpiperidina de los Ejemplos I a IV son convertidas en los ácidos libres correspondientes, y de éstos en otras sales por medio del siguiente procedimiento general.

20

La sal de N-etilpiperidina se disuelve en agua-acetato de etilo (3-2) y el pH se ajusta a 2'5 con ácido clorhídrico 6N. La mezcla es agitada a fondo y la fase de acetato de etilo es separada lavada con agua, hecha ácida con ácido clorhídrico diluido, y después secada sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente deja la forma de ácido libre del éster.

25

Para su conversión en la sal de sodio o de potasio, el ácido libre es tomado en agua, el pH se lleva a 7'0 con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (o bicarbonato de potasio), y la disolución es agitada vigorosamente. La disolución es filtrada, si es necesario, y sometida a extracción con acetato de etilo (aproximadamente con medio volu-

30

24.8.70

382023

27 ABO.



men) y después secada por congelación.

Los ácidos libres se convierten en sus sales de calcio, magnesio, amonio, procaína, N,N'-dibenciletildidenodiamina, N-etilpiperidina, dibencilamina, 1-efenamina, trietilamina, N-bencil-beta-fenetilamina, N,N'-bis(deshidroabietil)etilenodiamina y benzhidrilamina - por reacción de una disolución acuosa de los mismos con un equivalente de la base apropiada. Las sales se recuperan por secado por congelación.

10

EJEMPLO VIII

Una disolución de la sal de sodio de alfa-(carbo- $\sqrt{1}$ -(2-etil-5-oxo-ciclopent-1-enilosil)7bencilpenicilina en agua (0'5 g. en 5 ml.) se mantiene a temperatura ambiente durante veinticuatro horas. El pH se regula automáticamente en 8 a 8'5 por adición de bicarbonato de sodio. La disolución es secada después por congelación, y el subproducto de fenol extraído por trituración del residuo con etanol, para dar la sal disódica.

15

20

La repetición de este procedimiento pero a 35°C durante dos horas produce también la sal disódica.

25

EJEMPLO IX

Se prepara una base de comprimidos mezclando los ingredientes siguientes en la proporción en peso indicada.

30

382023

27 ADU



Sacarosa U.S.P. (= pureza exigida por Farmacopea de los EE.UU.) 80'3

Almidón de tapioca 13'2

Estearato de magnesio 6'5

5

Con la base se mezcla suficiente sal de trietilamina de alfa-(carbo- β -(2-n-butyl-5-oxo-ciclopent-1-eniloxi)benzilpenicilina para proporcionar comprimidos que contienen 25, 100 y 250 mg. de ingrediente activo.

10

Ejemplo X

Se preparan cápsulas que contienen 25, 100 y 250 mg. de ingrediente activo mezclando suficiente sal de sodio de alfa-(carbo- β -(2-etil-5-oxo-ciclopent-1-eniloxi)benzilpenicilina en la siguiente mezcla (las proporciones se dan en partes en peso).

15

	Carbonato de calcio, U.S.P.	17'6
20	Fosfato dicálcico	18'8
	Trisilicato de magnesio	5'2
	Lactosa, U.S.P.	5'2
	Almidón de patata	5'2
	Estearato de magnesio A	0'8
25	Estearato de magnesio B	0'35

25

EJEMPLO XI

Una suspensión de sal de potasio de alfa-(carbo- β -(2-metil-5-oxo-ciclopent-1-eniloxi)benzilpeni-

30

382023

27



lina se prepara con la siguiente composición:

	Compuesto de penicilina	31'42 g.
	Sorbita acuosa al 70%	714'29 g.
5	Glicerina, U.S.P.	185'35 g.
	Goma arábiga (disolución al 10%)	100 ml.
	Polivinilpirrolidona	0'5 g.
	Parahidroxibenzoato de pro- pilo	0'172 g.
10	Agua destilada hasta comple- tar un litro	

Pueden añadirse a esta suspensión varios --
agentes edulcorantes y aromatizantes, así como colores
15 aceptables. La suspensión contiene aproximadamente 25
mg. de compuesto de penicilina por mililitro.

EJEMPLO XII

20 La sal de sodio de alfa-(carbo- \sqrt{I} -(2-etil-5-
oxo-ciclopent-1-enilosil) $\sqrt{7}$)bencilpenicilina (10 g.) es
íntimamente mezclada y triturada con citrato de sodio
(4 por ciento en peso). La mezcla triturada y seca es
introducida en viales, esterilizada con óxido de etile-
25 no, y los viales son cerrados estérilmente. Para admi-
nistración parenteral, se añade agua suficiente a los
viales para formar disoluciones que contienen 25 mg.
de ingrediente activo por ml.

30 PREPARACION A

382023



Acidos malónicos

Se preparan los siguientes ácidos arilmalónicos, no descritos anteriormente en la literatura, -
 5 por el método de Wallingford y otros, J. Am. Chem. Soc. 63, 2056-2059 (1964), que comprende condensar un carbonato de alcohol, usualmente carbonato de dietilo, con
 10 una proporción equimolar del aril acetato de etilo deseado, en presencia de un exceso (4-8 veces) de etilato de sodio, con extracción continua del subproducto -
 de alcohol de la mezcla de reacción. Los ésteres así producidos son hidrolizados al ácido por métodos conocidos.



	R_1	R_1
	2-metoxifenilo	3-piridilo
20	3-metoxifenilo	4-piridilo
	4-metoxifenilo	2-n-butoxifenilo
	2-trifluorometilfenilo (*)	2-dimetilaminofenilo
	3-trifluorometilfenilo	2-dietilaminofenilo
	4-trifluorometilfenilo	3-dimetilaminofenilo
25	4-di-n-butilaminofenilo	4-metiletilaminofenilo
	2-isopropilfenilo	4-dimetilaminofenilo
	4-terc-butilfenilo	4-n-butoxifenilo
	3-furilo	4-etoxifenilo
	3-n-propilfenilo	

30
24.8.70

382023²⁷ AG



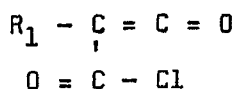
5

(*) El ácido o-trifluorofenilacético necesario se prepara a partir de o-trifluorobenzonitrilo - por el procedimiento de Corse y otros, J. Am. Chem. Soc. 70, 2841 (1948), que comprende: - (a) conversión del nitrilo en o-trifluorometilacetofenona por una reacción de Grignard con yoduro de metilmagnesio, seguida de hidrólisis; y (b) reacción de la acetofenona con azufre - y morfolina a 135°C durante 16 horas, seguida de tratamiento con ácido acético glacial y -- ácido clorhídrico.

PREPARACION B

Arilclorocarbonil-cetenas

- 10 A. A una disolución agitada de pentacloruro de -
fósforo (46 g.) en éter etílico (100 ml.) se añade áci-
do fenilmalónico (10 g.) a lo largo de un período de -
dos minutos. La mezcla es agitada a temperatura ambien-
te durante cuatro horas, después sometida a reflujo du-
15 rante cuatro horas, y se deja reposar durante la noche
a temperatura ambiente. El pentacloruro de fósforo en
exceso es separado por filtración, y el éter es extraí-
do por ebullición a presión atmosférica. La mezcla de -
reacción pasa gradualmente de color amarillo oscuro a
20 rojo. El residuo es destilado en vacío para dar el pro-
ducto, de p. de ebul. 83-86°C a 1'5 mm., en forma de
un líquido amarillo.
- 25 B. Se repite el procedimiento anterior, pero uti-
lizando el derivado apropiado de ácido malónico, en lu-
gar del ácido fenilmalónico, para producir los compues-
tos siguientes:



R₁R₁

	2-tienilo	3-furilo
	3-tienilo	2-piridilo
5	2-furilo	3-piridilo
	o-toluilo	4-piridilo
	m-toluilo	2-bromofenilo
	p-toluilo	2-clorofenilo
	2-metoxifenilo	4-clorofenilo
10	3-metoxifenilo	3-clorofenilo
	4-metoxifenilo	2- butoxifenilo
	2-trifluorometilfenilo	2-dimetilaminofenilo
	4-trifluorometilfenilo	2-dietilaminofenilo
	3-trifluorometilfenilo	3-dimetilaminofenilo
15	2-isopropilfenilo	4-dimetilaminofenilo
	4-terc-butilfenilo	4-metiletilaminofenilo
	3-n-propilfenilo	4-n-butoxifenilo
	4-di-n-butilaminofenilo	4-etoxifenilo

20

PREPARACION C

Esteres de arilcarboxi-cetenas.
Método general de preparación

25

A una disolución del aril-halocarbonil-cetena adecuada (0'1 mol) en cloruro de metileno (suficiente para dar una disolución transparente, y en general desde aproximadamente 5 a 10 ml. por gramo de cetena) - se añade el alcohol R₂OH apropiado (0'1 mol). La mezcla de reacción es mantenida bajo una atmósfera de nitrógeno y agitada durante un período de desde 20 minutos a

30 tres horas, teniendo cuidado de excluir la humedad. La

24.8.70

382023 27 AGO



temperatura puede variar entre aproximadamente -70°C
a aproximadamente -20°C .

Los ésteres se utilizan sin purificación adicional en la preparación de los ésteres de alfa-carboxiarilpenicilina descritos en la presente Memoria. Los
5 ésteres de arilcarboxi-cetena se convierten en hemiésteres de ácido arilmalónico como sigue:

Se añade agua (200 ml.) a la mezcla de reacción del éster de arilcarboxi-cetena, y después se
10 añaden tres equivalentes de bicarbonato de sodio. La mezcla se calienta a 0°C y se agita durante media hora para formar una emulsión densa. El cloruro de metileno es eliminado bajo presión reducida a menos de -35°C y la disolución acuosa que queda es sometida a extracción con éter. El extracto en éter es lavado de
15 nuevo con agua (hecha alcalina hasta pH 8 con bicarbonato de sodio), secado con sulfato de sodio anhidro, y evaporado para dar alcohol que no ha reaccionado.

La disolución acuosa básica es enfriada a
20 10°C , se ajusta su pH a 2.0 con ácido clorhídrico diluido, y después es sometida a extracción con cloruro de metileno. El extracto es secado con sulfato de sodio anhidro y evaporado hasta sequedad, dejando el hemiéster de ácido malónico.

25

PREPARACION D

Cloruros de ácido de semiésteres de ácido arilmalónico. Método general de preparación

Una disolución del hemiéster de ácido malónico
30 en cloruro de metileno (aproximadamente 10 ml. por

382023

27 AGO



5 gramo de éster) y cloruro de tienilo (1 equivalente) -
es sometida a reflujo suave durante tres horas. El -
disolvente de cloruro de metileno y otros materiales
volátiles son extraídos después por evaporación bajo
presión reducida, dejando el producto de cloruro de -
ácido. Los cloruros de ácido se utilizan sin purifica-
ción adicional.

PREPARACIÓN E

10

2-hidroxi-3-metilciclopent-2-en-1-ona

A. 2-carbomoxiciclopentan-1-ona de sodio

15

Un matraz de 1 litro, de 4 bocas y de fondo
redondo, provisto de agitador mecánico, un termómetro,
un tubo de entrada de nitrógeno, y un tubo en Y equi-
pado con un embudo de goteo y una columna de Vigreux -
que contiene un condensador y un adaptador para desti-
lación a vacío, es purgado con nitrógeno seco, y se -
introducen 56'4 g. (1'06 moles) de metóxido de sodio -
y 250 ml. de dimetilformamida seca. Desde el embudo de
goteo se añade rápidamente, con agitación, adipato de
dimetilo (174 g., 1'0 mol). Una vez que la adición es
completa, se cierra la entrada de nitrógeno, se pone -
en marcha el aspirador de agua, y la presión se ajusta
a aproximadamente 165 mm. con un regulador de válvula
de aguja conectado a la fuente de nitrógeno. La disolu-
ción transparente de color pardo claro es agitada y ca-
lentada, y se deja destilar el metanol que se forma -
durante la reacción. La reacción es completa cuando la
temperatura de la mezcla de reacción llega a aproxima-

20

25

30

24.8.70

382023

27 AGO



mente 110-112°C, y la temperatura en la parte superior permanece constante en aproximadamente 105-108°C -- (1/2 a 1 hora). Se elimina el vacío utilizando el tubo de entrada de nitrógeno, y la disolución se deja enfriar hasta la temperatura ambiente bajo una corriente de nitrógeno seco.

B. 2-metil-2-carbometoxiciclopentan-1-ona

La suspensión de 2-carbometoxiciclopentan-1-ona de sodio en dimetil formamida de la operación A es enfriada a 0°C-10°C, agitada, y después se hacen burbujas en ella rápidamente 101 g. (2'0 moles) de cloruro de metilo. El recipiente de reacción se cierra herméticamente y la temperatura es elevada a 90°C-95°C. Pasada una hora, la mezcla es enfriada a la temperatura ambiente, se elimina cualquier presión residual, y el disolvente se extrae por destilación de la mezcla a 20 mm. con una temperatura del baño de 70-75°C. Se añade benceno (1 litro) al residuo, y la mezcla se somete a extracción con agua (200 ml.). Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el benceno es extraído por destilación a vacío (20 mm.) a una temperatura del baño de 50-60°C, dejando 160-170 g. de aceite amarillo claro como residuo. Además de disolvente residual, el producto crudo contiene de 5 a 15 por ciento de alfa-metil dimetiladipato como única impureza. Es suficientemente puro para la cloración en la operación C.

C. 5,5-dicloro-2-metil-2-carbometoxiciclopentan-1-ona

30

24.8.70

382023

27 AGO 1970



Se disuelve 2-metil-2-carbometoxiciclopentan-
1-ona cruda (160-170 g.) en 1 litro de ácido acético
glacial, y a la disolución se añade una pequeña canti-
dad de cloro gaseoso. Una vez desaparecido el color -
5 verde, se hace burbujear cloro rápidamente con agita-
ción, mientras la temperatura es mantenida a 45-50°C
con enfriamiento exterior. Después de aproximadamente
2'75 horas y de haber añadido aproximadamente 125-130
g. (1'8 moles), cesa el consumo de cloro. La elimina-
10 ción del ácido acético por destilación a vacío (20 mm.)
a una temperatura del baño de 45-50°C da 5,5-dicloro-
2-metil-2-carbometoxiciclopentan-1-ona cruda en forma
de un aceite amarillo (215-220 g.). Además de disolven-
te residual, hay presente de 5 a 15 por ciento de di-
15 metiladipato de alfa-metil como única impureza. Este
material es suficientemente puro para la hidrólisis en
la operación D.

20 D. 2-hidroxi-3-metilciclopent-2-en-1-ona.

Una mezcla de 5,-dicloro-2metil-2-carbometo-
xíciclopentan-1-ona (215-220 g.) y 2 litros de ácido
sulfúrico al 10 por ciento se calienta bajo reflujo -
con agitación vigorosa durante veinticuatro horas. La -
25 disolución de color pardo resultante es enfriada hasta
la temperatura ambiente, separada por filtración de -
una pequeña cantidad de aceite negro, saturada con sul-
fato de sodio, y sometida a extracción con tres porcio-
nes de 200 ml. de acetato de etilo. Los extractos com-
30 binados son lavados con disolución saturada de bicarbo-

24.8.70

382023 27 AGO.



nato de sodio, secados sobre sulfato de magnesio, y evaporados hasta sequedad, dando 90-100 g. (85 a 88 por ciento a partir de dimetiladipato) de 2-hidroxi-3-metilciclopent-2-en-1-ona, de p. de f. 98-100°C. El material es recristalizado a partir de hexano o acetato de etilo (90 por ciento de recuperación), dando material de p. de f. 103-104°C.

La repetición del procedimiento anterior, - pero empleando el bromuro de alcoholo inferior apropiado o cloruro de bencilo, en lugar de cloruro de metilo, produce las siguientes 2-hidroxi-ciclopent-2-en-1-onas sustituidas en posición 3-:

2-hidroxi-3-etil-ciclopent-2-en-1-ona
2-hidroxi-3-n-propil-ciclopent-2-en-1-ona
2-hidroxi-3-isopropil-ciclopent-2-en-1-ona
2-hidroxi-3-n-butil-ciclopent-2-en-1-ona
2-hidroxi-3-sec-butil-ciclopent-2-en-1-ona
2-hidroxi-3-bencil-ciclopent-2-en-1-ona

La presente solicitud que corresponde a la - presentada en Estados Unidos de América, con fecha 4 - de Agosto de 1.969, bajo el número 847.432, se acoge - a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

30

24.8.70

382023

15 13-12-72



REIVINDICACIONES

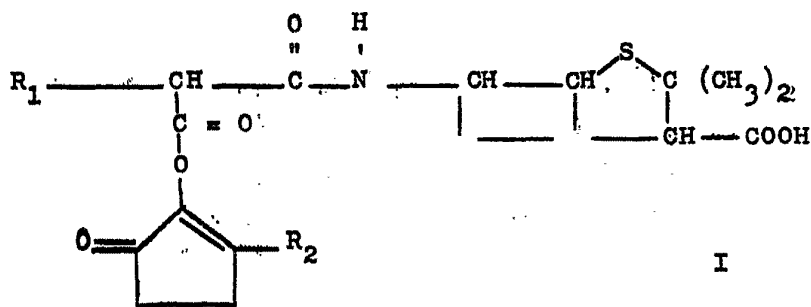
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para preparar compuestos de alfa-carboxiarilmetilpenicilinas de la fórmula I

15



I

20

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en que R_1 es tienilo, furilo, piridilo, fenilo o fenilo sustituido en que el sustituyente es alcoholo inferior, cloro, bromo alcoxi inferior, di(alcoholo inferior)amino, o trifluorometilo; y R_2 es alcoholo inferior, bencilo o ben

25

13-12-72

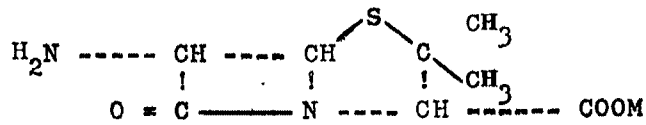
- 44 -

382023 15



cilo sustituido, caracterizado, por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

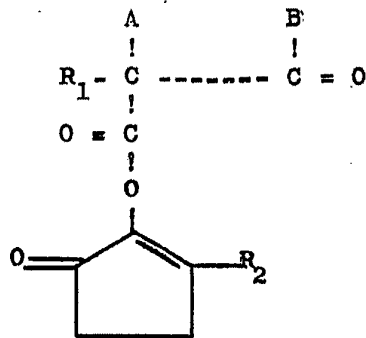
5



10

en que M es hidrógeno, sodio, potasio o tri(alcoholo inferior) amina, con un compuesto de la fórmula

15

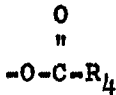


20

en que R₁ y R₂ son como se definen arriba, y en que A y B, cuando se toman conjuntamente, forman un enlace simple o A es hidrógeno cuando B es cloro, bromo o

25

en que R₄ es bencilo o alcoholo inferior.



by

382023

15 DIC. 1972



2.- Procedimiento para preparar compuestos de alfa-carboxiarilmetilpenicilinas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

5 Esta Memoria consta de cuarenta y seis hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

15 DIC. 1972

P.A.

Alberto de Eizaburu
For. 1000/6

19-12-72

LEG/.

- 46 -